



# Revista Brasileira de Psiquiatria

## RBP Psychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association  
Volume 34 • Supplement 2 • October/2012



### ARTICLE

## BDNF gene polymorphism, cognition and symptom severity in a Brazilian population-based sample of first-episode psychosis subjects

Eduardo Martinho Jr,<sup>1</sup> Leandro Michelon,<sup>1</sup> Adriana M Ayres,<sup>1</sup> Marcia Scazufca,<sup>1</sup> Paulo R Menezes,<sup>2,3</sup> Maristela S Schaufelberger,<sup>3,4</sup> Robin M Murray,<sup>5</sup> Teresa M. Rushe,<sup>6</sup> Homero Vallada,<sup>1,3</sup> Geraldo Busatto Filho<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>2</sup> Department of Preventive Medicine, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>3</sup> Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (Center for Interdisciplinary Research on Applied Neurosciences), NAPNA, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>4</sup> Neurosciences and Behavior Department, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

<sup>5</sup> Institute of Psychiatry, King's College, London, UK

<sup>6</sup> Department of Psychology, University of Ulster, Londonderry, UK

Received on October 7, 2011; accepted on February 29, 2012.

### DESCRIPTORS

Positive and Negative Syndrome Scale;  
Working memory;  
Attention;  
Verbal fluency;  
Schizophrenia;  
Affective disorder.

### Abstract

**Objective:** To investigate the influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variations on cognitive performance and clinical symptomatology in first-episode psychosis (FEP). **Methods:** We performed BDNF val66met variant genotyping, cognitive testing (verbal fluency and digit spans) and assessments of symptom severity (as assessed with the PANSS) in a population-based sample of FEP patients (77 with schizophreniform psychosis and 53 with affective psychoses) and 191 neighboring healthy controls. **Results:** There was no difference in the proportion of *Met* allele carriers between FEP patients and controls, and no significant influence of BDNF genotype on cognitive test scores in either of the psychosis groups. A decreased severity of negative symptoms was found in FEP subjects that carried a *Met* allele, and this finding reached significance for the subgroup with affective psychoses ( $p < 0.01$ , ANOVA). **Conclusions:** These results suggest that, in FEP, the BDNF gene Val66Met polymorphism does not exert a pervasive influence on cognitive functioning but may modulate the severity of negative symptoms.

Corresponding author: Geraldo Busatto Filho. Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA) - USP. Rua Dr. Ovídio Pires Campos, s/n, 2º andar. 05403-010. São Paulo, SP, Brazil. Fax: +55-11-3082-1015. E-mail: geraldo.busatto@hcnnet.usp.br

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

doi:10.1016/j.rbp.2012.06.004

## Introduction

Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin of key relevance in the central nervous system, being crucial for neurodevelopment, the formation of neural networks and neuronal plasticity. A functional polymorphism (rs6265) in the human BDNF gene producing an amino acid substitution of valine to methionine at codon 66 (Val66Met) has been shown to alter the intracellular trafficking and processing of BDNF, having as consequence an impaired secretion of BDNF.<sup>1</sup> Some studies suggest that the presence of the *Met* allele in healthy individuals is associated with cognitive deficits,<sup>2,3</sup> although this has not been confirmed in recent meta-analytic investigations.<sup>4</sup>

Several authors have proposed that BDNF expression may influence the pathogenesis of schizophrenia and mood disorders.<sup>5-11</sup> An association between the *Met* BDNF allele and impaired cognitive performance has been found in individuals with mood disorders<sup>12</sup> or schizophrenia,<sup>13</sup> although there has been no clear demonstration of an excess of *Met* BDNF allele carriers in patients with those mental disorders relative to healthy controls.<sup>10,14</sup> On the other hand, some studies have reported an over-transmission of the *Val* allele to affected offspring both in schizophrenia<sup>15</sup> and bipolar disorder patients,<sup>16</sup> suggesting that the presence of the *Met* allele may have a protective effect for individuals at risk for those psychiatric disorders. Furthermore, Chang *et al.*<sup>17</sup> have shown that the *Met* allele may be associated with reduced severity of negative symptoms of schizophrenia. Taken together, these findings hint at the possibility that the Val66Met BDNF polymorphism may exert an important influence on the variability of specific clinical features of schizophrenia and mood disorders.<sup>10</sup>

We have previously detected structural brain deficits as assessed with morphometric magnetic resonance imaging<sup>18</sup> and cognitive impairment<sup>19,20</sup> in a population-based sample of patients presenting a first episode of psychosis (FEP) compared to environmentally-matched healthy controls, and demonstrated that brain volume deficits and cognitive performance were significantly inter-related in FEP subjects.<sup>21</sup> In the present study, we investigated the influence of the Val66Met polymorphism on cognitive performance and clinical symptomatology in a larger group of FEP sample, which substantially overlapped with the FEP sample investigated in our previous studies. As we aimed to investigate the relationship between the Val66Met BDNF polymorphism and clinical/cognitive features of psychosis, it was of critical importance to assess patients with a recent onset of illness, in order to minimize the confounding influence of continued medication use and effects of illness chronicity on the expression of symptoms.

## Methods

The psychosis group (age 18-64) was drawn from a sample of 200 patients with FEP identified for an epidemiological study on the incidence of psychotic disorders in a circumscribed area of São Paulo, Brazil.<sup>22</sup> Subjects were assessed with the Structured Interview for DSM-IV,<sup>23</sup> the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS),<sup>24</sup> the Alcohol Use Disorders Identification Test,<sup>25</sup> the South Westminster Questionnaire<sup>26</sup> and Annett's handedness questionnaire.<sup>27</sup>

In order to obtain a population-based psychosis-free sample of controls, next-door neighbors were contacted and

screened to exclude the presence of psychotic symptoms using the Psychosis Screening Questionnaire.<sup>28</sup> The additional exclusion criteria outlined above also applied to the control group. Further details on the selection and recruitment of FEP and control subjects have been described previously.<sup>19,22</sup>

A short neuropsychological battery was applied both to FEP patients and controls,<sup>19</sup> including the forward and backward digit span tests from the Wechsler Memory Scale - Third Edition,<sup>29</sup> and the Controlled Oral Word Association Test<sup>30</sup> to measure verbal fluency. The G196A/Val66Met (rs 6265) polymorphism in BDNF gene was genotyped according to the methods of Egan *et al.*<sup>3</sup>

Between-group comparisons were conducted using Pearson's chi-square test for categorical variables and univariate ANOVAs for continuous variables using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), and the level of significance adopted was  $p < 0.05$ .

The study was approved by local ethics committees, and all subjects gave informed written consent.

## Results

From the original sample of 200 FEP patients and 400 controls enrolled in the epidemiological study (Menezes *et al.*<sup>27</sup>), the total number of individuals who underwent BDNF genotyping was 130 FEP patients (77 with schizophreniform psychosis and 53 with affective psychoses) and 191 controls. The remaining subjects were excluded either because they were recruited for the overall project before we were able to start the molecular genetics arm of the investigation, or because they refused to participate. The FEP group recruited for the present study was representative of the overall FEP sample, as there were no statistical differences between the FEP patients who underwent BDNF genotyping and those who did not in regard to gender distribution ( $p = 0.17$ ), handedness ( $p = 0.41$ ), schooling ( $p = 0.10$ ), alcohol ( $p = 0.37$ ) and/or drug abuse ( $p = 0.51$ ), except for a marginal difference in age ( $p = 0.02$ , with mean ages of genotyped and non-genotyped cases equal to 30.98 and 34.76, respectively). For the purposes of the following analyses, *Met/Met* homozygous and *Val/Met* heterozygous individuals were grouped together as *Met* carriers.

Table 1 shows the demographic, clinical and genotype characteristics of the subjects in the FEP and healthy control groups, divided by their BDNF Val66Met polymorphism profile. Genotype distributions had no deviation from Hardy Weinberg equilibrium in either of the two groups. There was no significant difference in the frequency of BDNF alleles between FEP patients and controls, or between the different subtypes of psychosis (schizophreniform *versus* affective psychoses) (Table 1). No interaction was found between genotypes and age, handedness, alcohol abuse, drug abuse, schooling, mean age of disease onset, use of benzodiazepines or use of antipsychotics either for the whole group or when the healthy controls and patients were examined separately, except for a higher presence of *Met* carriers among healthy women (Table 1). Separate analyses stratified by gender demonstrated no significant influence of this parameter on cognitive and clinical assessment in any group (data not shown). There were significant differences in schooling, and in the prevalence of alcohol and drug abuse between FEP and controls subjects, but no significant differences were seen in regard to sex, age and handedness (Table 1).

**Table 1** Demographic features in relation to diagnosis, BDNF genotype and their interaction

	Mean (SD)								
	Main effect of diagnosis			Diagnostic X Genotype interaction					
				Controls			Patients		
	Controls N = 191	Patients with FEP N = 130	p value	VAL/VAL N = 142	VAL/MET N = 44 or MET/MET N = 5	p value	VAL/VAL N = 88	VAL/MET N = 37 or MET/MET N = 5	p value
BDNF Val66Met genotype									
VAL/VAL (%)	74.3	67.7	0.19	NA	NA		NA	NA	
VAL/MET OR MET/MET (%)	25.7	32.3							
Age; years	33.51 (11.58)	31.12 (10.88)	0.06	33.05 (12.13)	34.86 (9.72)	0.34	30.81 (10.47)	31.79 (11.78)	0.63
Gender									
Female (%)	58.6	52.3	0.26	53.5	73.5	0.02	51.1	54.8	0.70
Male (%)	41.4	47.7		46.5	26.5		48.9	45.2	
Handedness									
Right (%)	92.7	94.6	0.47	91.5	95.9	0.53	96.6	90.5	0.15
Left(%)	6.3	5.4		7	4.1		3.4	9.5	
Schooling <sup>a</sup>									
Less than 8 years (%)	35.6	50	0.01	39.4	24.5	0.06	51.1	47.6	0.71
9 years or more (%)	64.4	50		60.6	75.5		48.9	52.4	
Alcohol abuse/ Dependence									
Yes (%)	9.9	20	0.01	9.9	89.8	0.94	20.5	19	0.85
No (%)	90.1	80		90.1	10.2		79.5	81	
Drug abuse/ Dependence									
Yes (%)	2.1	16.2	< 0.001	2.8	0	0.23	12.5	23.8	0.10
No (%)	97.9	83.8		97.2	100		87.5	76.2	
Mean age of disease onset; years	NA	29.38 (11.28)	NA	NA	NA	NA	28.99 (11.07)	30.21 (11.79)	0.56
Benzodiazepine use									
Yes (%)	NA	13.7	NA	NA	NA	NA	12	17.1	0.44
No (%)		86.3					88	82.9	
Use of antipsychotics									
Typical (%)	NA	60.5	NA	NA	NA	NA	65.1	51.2	0.46
Atypical (%)		16.9					15.7	19.5	
Both (%)		16.1					14.5	19.5	
None (%)		6.5					4.8	9.8	

Group differences in categorical variables were assessed with  $\chi^2$  tests, while differences in continuous variables were investigated using ANOVA. <sup>a</sup>Number of years of formal education.

SD: standard deviation; FEP: first-episode psychosis; NA: not applicable; VAL: valine; MET: methionine.

Table 2 shows the relationship between BDNF Val66Met genotype and cognitive variables in FEP patients and controls. No genotype x diagnosis interaction was found on cognitive performance. When comparisons were performed using the separate categories for schizophreniform and affective psychoses, there were again no significant differences for the three cognitive tests between the subgroups divided according to the Val66Met genotype (Table 2).

Table 3 summarizes the pattern of relationship between psychopathological assessments in FEP patients and BDNF Val66met genotype. FEP patients who had the *Met* allele showed reduced negative symptomatology. The subgroup analyses conducted using the separate categories for

schizophreniform and affective psychoses indicated that such difference was evident for the mood disorder subgroup but not for the schizophreniform psychosis subgroup (Table 3).

## Discussion

In the present study, we found no significant association of the BDNF Val66Met polymorphism (rs 6265) either with the overall diagnosis of FEP, or with specific diagnostic categories of schizophreniform and affective psychoses. These results are consistent with the findings of previous studies that used similar methods and included samples of size similar to ours or larger.<sup>14,31</sup>

**Table 2A** Comparison of cognitive test scores of first-episode psychosis patients and controls divided according to BDNF Val66Met genotyping

Cognitive Mean Scores (SD)									
Main effect of diagnosis				Diagnostic X Genotype interaction					
				Controls			Patients		
	Controls N = 191	Patients with FEP N = 130	p value	VAL/VAL N = 142	VAL/MET N = 44 or MET/MET N = 5	p value	VAL/VAL N = 88	VAL/MET N = 37 or MET/MET N = 5	p value
Verbal Fluency	25.76(10.65)	23.19(10.61)	0.03	24.92(10.58)	28.20 (10.59)	0.06	22.51(10.79)	24.62(10.20)	0.29
Digit span forward	5.32 (2.43)	4.49 (2.00)	0.001	5.18(2.26)	5.73(2.87)	0.17	4.41 (1.97)	4.67 (2.07)	0.49
Digit span backward	4.89(2.04)	3.95(2.01)	0.001	4.77(2.01)	5.22(2.11)	0.18	4.02(2)	3.81(2.05)	0.57

**Table 2B** Comparison of cognitive test scores of first-episode psychosis diagnostic subcategories and controls divided according to BDNF Val66Met genotyping

Cognitive Mean Scores (SD)									
Main effect of subdiagnosis				Subdiagnosis of FEP X Genotype interaction					
				Non-affective psychosis			Affective psychosis		
	Non- affective psychosis N = 77	Affective psychosis N = 53	p value	VAL/VAL N = 55	VAL/MET N = 20 or MET/MET N = 2	p value	VAL/VAL N = 33	VAL/MET N = 18 MET/MET N = 2	p value
Digit span forward	4.56(2.16)	4.40(1.75)	0.65	4.60(2.18)	4.45(2.15)	0.79	4.09(1.52)	4.90(2.00)	0.10
Digit span backward	3.94(2.91)	3.98(1.73)	0.90	4.15(2.11)	3.41(2.34)	0.18	3.82(1.81)	4.25(1.61)	0.39
Verbal fluency	22.64(9.77)	24.00(11.78)	0.47	22.42(9.26)	23.18(11.13)	0.76	22.67(13.10)	26.20(9.09)	0.29

Group differences were investigated using ANOVA. SD: standard deviation; FEP: first-episode psychosis; NA: not applicable; VAL: valine; MET: methionine.

**Table 3** Comparison of PANSS scores of first-episode psychosis diagnostic subcategories divided according to BDNF Val66Met genotyping

PANSS Mean Scores (SD)									
Main effect of subdiagnosis				Subtype of FEP X Genotype interaction					
				Non-affective psychosis			Affective psychosis		
	Non- affective psychosis N = 77	Affective psychosis N = 53	p value	VAL N = 55	VAL/MET N = 20 or MET/MET N = 2	p value	VAL N = 33	VAL/MET N = 18 MET/MET N = 2	p value
Total symptom scores	46.13 (13.59)	42.66 (10.52)	0.12	46.87 (13.78)	44.27 (13.26)	0.45	44.97 (11.8)	38.85 (6.63)	0.04
Positive symptom scores	10.56 (4.13)	10.21 (4.73)	0.65	10.40 (4.02)	10.95 (4.44)	0.59	10.67 (5.25)	9.45 (3.72)	0.37
Negative symptom scores	12.65 (5.62)	10.23 (4.10)	0.01	13.16 (5.96)	11.36 (4.57)	0.20	11.33 (4.65)	8.40 (1.98)	0.01
General symptom scores	22.92 (6.48)	22.23 (4.46)	0.50	23.31 (6.90)	21.95 (5.34)	0.41	22.97 (4.81)	21 (3.627)	0.12

Group differences were investigated using ANOVA. SD: standard deviation; FEP: first-episode psychosis; NA: not applicable; VAL: valine; MET: methionine.

Also, even though previous studies have suggested genetic influences on cognitive performance in FEP,<sup>32,33</sup> it was found no interaction between BDNF genotype and general cognitive performance in FEP. These results are in contrast with our previous findings of cognitive impairment and inter-related structural brain abnormalities in a FEP sample that very substantially overlapped with the FEP group studied herein.<sup>18,21</sup> Taken together, the findings from our companion

studies argue against a view that structural brain abnormalities and associated cognitive deficits would be substantially influenced by BDNF gene polymorphisms.

It is important to note that, due to the need to devise a neuropsychological battery easily applicable in the context of a large epidemiological study, it was only tested a limited number of cognitive functions in the current study. Perhaps the inclusion of other cognitive tests could reveal a



significant influence of BDNF genotype on cognition in FEP. Consistent with this possibility, previous investigations of patients with schizophrenia have suggested that BDNF polymorphisms may exert a significant influence specifically on their visuospatial<sup>13</sup> and attentional performance,<sup>34</sup> but not on other cognitive abilities. Also, regardless of diagnostic status, such investigations<sup>13</sup> have suggested that the BDNF Met variant significantly influences medial temporal-related verbal episodic memory performance, which was not evaluated in the current study. Finally, one has also to consider that other genes may exert a greater influence on the cognitive indices evaluated in our FEP sample than the BDNF gene evaluated in the current study.

In contrast with the above non-significant findings, our analyses revealed a significant association between decreased severity of negative symptoms and the presence of the *Met* allele in subjects with FEP subjects. Previous studies have demonstrated a similar relationship specifically for subjects with schizophrenia.<sup>17</sup> When we carried out separate analyses for diagnostic subgroups in the present study, the severity of negative symptoms was reduced in *Met* carriers with schizophrenia, but this finding did not attain statistical significance. Conversely, the relationship between the *Met66* variant and negative symptom scores in the sample of affective psychoses subjects did reach statistical significance. Negative symptoms in affective psychoses may not remain stable over time, and do not persist during the post-acute phase of such disorders.<sup>35,36</sup> However, negative symptoms do occur in the acute phase of affective psychoses, and our results suggest that BDNF expression may play an important role on the emergence and severity of these symptoms in such patients. The presence of the *Met66* variant is known to decrease BDNF expression,<sup>3</sup> and this could lead to a decrement in negative symptom severity by reducing the expression of the D3R.<sup>37,38</sup> This dopamine receptor subtype has been found to be reduced in patients presenting psychotic episodes, but it is conversely over-expressed in the presence of negative symptoms.<sup>39</sup> The presence of a *Met* allele might modify the synaptic strength of pathways implicated in the emergence of negative symptoms in affective FEP.

One other significant finding in the present study is the higher prevalence of *Met* carriers among healthy women. Gender differences in genotype distribution have been reported before.<sup>40</sup> However, in our study, separate analyses stratified by gender demonstrated no influence of this parameter on cognitive and clinical ratings in any of the groups.

A number of limitations must be taken into account when interpreting our results. First and foremost, the size of our sample is relatively modest, thus increasing the risk of both type I and II errors. Second, even though statistical analyses showed that the *Met* allele was independently related to a decreased severity of negative symptoms, the majority of our patients received antipsychotics, which may lead to motor side effects that mimic negative symptoms. Third, we have evaluated psychopathology and cognitive performance at a single point in time. Therefore, the effect of BDNF genotype on clinical symptoms may be transient. Fourth, we were not able to collect data on serum BDNF levels,<sup>11,34</sup> and this prevented us from investigating correlations between plasma BDNF levels and cognitive symptom; this would have added relevant information on the interplay

between activity-dependent BDNF secretion, genotype and clinical features of psychosis.

In summary, our findings suggest that in FEP, the BDNF gene Val66Met polymorphism does not have a pervasive influence on cognitive functioning but may modulate the severity of negative symptoms. Further longitudinal studies of FEP involving more comprehensive cognitive batteries and serial evaluations of clinical symptoms in larger samples are warranted, as well as studies using probes to evaluate the interplay between BDNF expression and BDNF-regulated neurotransmitter systems that are relevant to the emergence of psychosis symptoms, such as the dopaminergic system.

## Acknowledgements

The epidemiological and clinical data for the study were collected using funds granted by the Wellcome Trust, U.K. We thank Dr. Karine Vasconcelos for her invaluable assistance in the collection and archiving of blood samples.

## Disclosures

**Eduardo Martinho Jr**

Employment: Department of Psychiatry, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Leandro Michelin**

Employment: Department of Psychiatry, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Adriana M Ayres**

Employment: Department of Psychiatry, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Marcia Sczufca**

Employment: Department of Psychiatry, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Paulo R Menezes**

Employment: Department of Preventive Medicine, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. Other: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Maristela S Schaufelberger**

Employment: Neurosciences and Behavior Department, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. Other: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Robin M Murray**

Employment: Institute of Psychiatry, King's College, London, United Kingdom.

**Teresa M. Rushe**

Employment: Department of Psychology, University of Ulster, Londonderry, United Kingdom.

**Homero Vallada**

Employment: Department of Psychiatry, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. Other: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Geraldo Busatto Filho**

Employment: Department of Psychiatry, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. Other: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

\* Modest

\*\* Significant

\*\*\* Significant. Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in which the author has participation, not directly to the author.

## References

1. Chen ZY, Bath K, McEwen B, Hempstead B, Lee F. Impact of genetic variant BDNF (Val66Met) on brain structure and function. *Novartis Found Symp.* 2008;289:180-95.

2. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-derived neurotrophic factor Val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*. 2003;23:6690-4.
3. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF Val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112:257-69.
4. Mandelman SD, Grigorenko EL. BDNF Val66Met and cognition: all, none, or some? A meta-analysis of the genetic association. *Genes Brain Behav*. 2012;11:127-36.
5. Pillai A, Kale A, Joshi S, Naphade N, Raju MS, Nasrallah H, Mahadik SP. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13:535-9.
6. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2003;8:592-610.
7. Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Neuroscience Letters*. 2009;466:139-43.
8. De Oliveira, GS, Ceresér KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L, Aguiar B, Pfaffenseller B, Kapczinski F. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2009;43:1171-4.
9. Angelucci F, Brenè S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry*. 2005;10:345-52.
10. Buckley PF, Pillai A, Howell KR. Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24:122-7.
11. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2011;16:960-72.
12. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Skibioska M, Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord*. 2003;5:468-72.
13. Ho BC, Milev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:731-40.
14. Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-Keating B, Yoneda H, Tsuang MT. Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2007;17:165-70.
15. Rosa A, Cuesta MJ, Fatjó-Vilas M, Peralta V, Zarzuela A, Fañanás L. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B:135-8.
16. Müller DJ, de Luca V, Sicard T, King N, Strauss J, Kennedy JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling bipolar disorder: family-based association study. *Br J Psychiatry*. 2006;189:317-23.
17. Chang HA, Lu RB, Shy MJ, Chang CC, Lee MS, Huang SY. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism: association with psychopathological symptoms of schizophrenia? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21:30-7.
18. Schaufelberger MS, Duran FL, Lappin JM, Scazufca M, Amaro E Jr, Leite CC, de Castro CC, Murray RM, McGuire PK, Menezes PR, Busatto GF. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007;191(suppl 51):s117-s122.
19. Ayres AM, Busatto GF, Menezes PR, Schaufelberger MS, Coutinho L, Murray RM, McGuire PK, Rushe T, Scazufca M. Cognitive deficits in first-episode psychosis: a population-based study in São Paulo, Brazil. *Schizophr Res*. 2007;90:338-43.
20. De Mello Ayres A, Scazufca M, Menezes PR, Nakano EY, Regina AC, Schaufelberger MS, Murray RM, McGuire PK, Rushe T, Busatto GF. Cognitive functioning in subjects with recent-onset psychosis from a low-middle-income environment: multiple-domain deficits and longitudinal evaluation. *Psychiatry Res*. 2010;179:157-64.
21. Minatogawa-Chang TM, Schaufelberger MS, Ayres AM, Duran FL, Gutt EK, Murray RM, Rushe TM, McGuire PK, Menezes PR, Scazufca M, Busatto GF. Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: a population-based study of first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2009;113:200-9.
22. Menezes PR, Scazufca M, Busatto G, Coutinho LM, McGuire PK, Murray RM. Incidence of first-contact psychosis in São Paulo, Brazil. *Brit J Psychiatry*. 2007;191(suppl 51):s102-s106.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. American Psychiatric Association, Washington, 1994.
24. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.
25. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*. 1993;88:791-804.
26. Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, Marshall J, Prosser D, Bebbington P, Kuipers E. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in south London. *Br J Psychiatry*. 1996;168:612-9.
27. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol*. 1970;61:303-21.
28. Bebbington P, Nayani T. The psychosis screening questionnaire. *Int J Methods Psychiatr Res*. 1992;5:11-20.
29. Wechsler D. Wechsler Memory Scale, third ed. The Psychological Corporation, San Antonio, TX. (WMS-III), 1995.
30. Benton A, Hamsher K. Multilingual Aphasia Examination. A.J.A., Associates, Iowa City, IA, 1978.
31. Squassina A, Piccardi P, Del Zompo M, Rossi A, Vita A, Pini S, Mucci A, Galderisi S. NRG1 and BDNF genes in schizophrenia: an association study in an Italian case-control sample. *Psychiatry Res*. 2010;176:82-4.
32. Bombin I, Arango C, Mayoral M, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Gonzalez-Gomez C, Moreno D, Parellada M, Baeza I, Graell M, Otero S, Saiz PA, Patiño-García A. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first episode psychosis adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:873-9.
33. Zinkstok JR, de Wilde O, van Amelsvoort TA, Tanck MW, Baas F, Linszen DH. Association between the DTNBP1 gene and intelligence: a case-control study in young patients with schizophrenia and related disorders and unaffected siblings. *Behav Brain Funct*. 2007;3:19.
34. Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, Haile CN, Luo X, Xu K, Zhang HP, Zuo L, Zhang Z, Zhang X, Kosten TA, Kosten TR. Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Hum Genet*. 2012; 131(7):1187-95.

35. Husted JA, Beiser M, Iacono WG. Negative symptoms in the course of first episode affective psychosis. *Psiquiatria Res.* 1995;56:145-54.
36. Fennig S, Bromet EJ, Galambos N, Putnam K. Diagnosis and six-month stability of negative symptoms in psychotic disorders. *Eur Arch Psiquiatria Clin Neurosci.* 1996;246:63-70.
37. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioral sensitization. *Nature.* 2007;411:86-9.
38. Guillin O, Griffon N, Bezard E, Leriche L, Diaz J, Gross C, Sokoloff P. Brain derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: therapeutic implications in Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol.* 2003;480:89-95.
39. Vogel M, Busse S, Freyberger HJ, Grabe HJ. Dopamine D3 receptor and schizophrenia: a widened scope for the immune hypothesis. *Med Hypotheses.* 2006;67:354-8.
40. Fukumoto N, Fujii T, Combarros O, Kamboh MI, Tsai SJ, Matsushita S, Nacmias B, Comings DE, Arboleda H, Ingelsson M, Hyman BT, Akatsu H, Grupe A, Nishimura AL, Zatz M, Mattila KM, Rinne J, Goto Y, Asada T, Nakamura S, Kunugi H. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B:235-42.



# Revista Brasileira de Psiquiatria

## RBP Psychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association  
Volume 34 • Supplement 2 • October/2012



### ARTIGO

## Polimorfismo do gene do BDNF, cognição e gravidade dos sintomas em uma amostra de base populacional brasileira de indivíduos apresentando o primeiro episódio psicótico

Eduardo Martinho Jr,<sup>1</sup> Leandro Michelon,<sup>1</sup> Adriana M Ayres,<sup>1</sup> Marcia Scazufca,<sup>1</sup> Paulo R Menezes,<sup>2,3</sup> Maristela S Schaufelberger,<sup>3,4</sup> Robin M Murray,<sup>5</sup> Teresa M. Rushe,<sup>6</sup> Homero Vallada,<sup>1,3</sup> Geraldo Busatto Filho<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

<sup>3</sup> Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Neurociências e Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

<sup>5</sup> Instituto de Psiquiatria, King's College, Londres, Reino Unido

<sup>6</sup> Departamento de Psicologia, University of Ulster, Londonderry, Reino Unido

### DESCRIPTORIOS:

Escala das Síndromes Positivas e Negativas; Memória de trabalho; Atenção; Fluência verbal; Esquizofrenia; Distúrbio afetivo.

### Resumo

**Objetivo:** Investigar a influência da variação do gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no desempenho cognitivo e na sintomatologia clínica durante o primeiro episódio psicótico (PEP). **Métodos:** Foram realizados a genotipificação das variantes Val66met do BDNF, o teste cognitivo (fluência verbal e repetição de dígitos) e as avaliações da gravidade dos sintomas (conforme avaliado pela Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS]) em uma amostra de pacientes com PEP de base populacional (77 com psicose esquizofreniforme e 53 com psicose afetiva) e 191 vizinhos controle saudáveis. **Resultados:** Não houve diferença na proporção de portadores do alelo Met entre pacientes com PEP e o grupo controle. Não houve influência significativa do genótipo do BDNF sobre a pontuação de cada um dos grupos psicóticos. Foi encontrada uma diminuição da gravidade dos sintomas negativos em sujeitos com PEP portadores do alelo Met, e essa descoberta mostrou-se significativa para o subgrupo com psicose afetiva ( $p < 0,01$ , ANOVA). **Conclusões:** Os resultados sugerem que, no PEP, o polimorfismo Val66Met do gene do BDNF não exerce uma influência importante sobre o funcionamento cognitivo, mas pode modular a gravidade dos sintomas negativos.

Correspondência para: Geraldo Busatto Filho. Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA) - USP. Rua Dr. Ovidio Pires Campos, s/n, 2º andar. 05403-010. São Paulo, SP, Brasil. Fax: +55-11-3082-1015. E-mail: geraldo.busatto@hcnet.usp.br

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

doi:10.1016/j.rbp.2012.06.004



## Introdução

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma neurotrofina de fundamental importância no sistema nervoso central, sendo crucial para o neurodesenvolvimento, a formação das redes neurais e a plasticidade neural. Já foi comprovado que um polimorfismo funcional (rs6265) no gene do BDNF em seres humanos, que provoca a substituição do aminoácido valina para metionina no códon 66 (Val66Met), altera o processamento e o tráfego intracelular do BDNF, tendo como consequência a redução da secreção do BDNF.<sup>1</sup> Alguns estudos sugerem que a presença do alelo Met em indivíduos saudáveis está associada ao déficit cognitivo,<sup>2,3</sup> embora isso não tenha sido confirmado em recentes investigações meta-analíticas.<sup>4</sup>

Alguns autores propuseram que a expressão do BDNF pode influenciar a patogênese da esquizofrenia e dos distúrbios de humor.<sup>5-11</sup> Foi encontrada uma associação entre o alelo Met no gene BDNF e a redução do desempenho cognitivo em indivíduos com distúrbios de humor<sup>12</sup> ou esquizofrenia,<sup>13</sup> embora não tenha havido comprovação clara do excesso de portadores do alelo Met no gene BDNF em pacientes com aqueles distúrbios mentais em relação ao grupo controle saudável.<sup>10,14</sup> Por outro lado, alguns estudos relataram uma transmissão excessiva do alelo Val ao descendente afetado, tanto em pacientes com esquizofrenia<sup>15</sup> quanto em pacientes com transtorno bipolar,<sup>16</sup> sugerindo que a presença do alelo Met pode ter um efeito de proteção em indivíduos sujeitos a esses transtornos psiquiátricos. Além disso, Chang *et al.*<sup>17</sup> mostraram que o alelo Met pode estar associado à gravidade reduzida dos sintomas negativos de esquizofrenia. Juntas, essas descobertas sugerem a possibilidade de o polimorfismo Val66Met do gene do BDNF exercer uma influência importante sobre a variabilidade de características clínicas específicas de esquizofrenia e transtornos de humor.<sup>10</sup>

Anteriormente, detectamos déficits estruturais do cérebro, por meio da avaliação morfométrica da imagem por ressonância magnética<sup>18</sup>, e prejuízo cognitivo<sup>19,20</sup> em uma amostra de pacientes com primeiro episódio psicótico (PEP) de base populacional, em comparação a um grupo controle compatível, e demonstramos que o déficit do volume cerebral e do desempenho cognitivo estavam significativamente inter-relacionados em indivíduos com PEP.<sup>21</sup> No presente estudo, investigamos a influência do polimorfismo Val66Met sobre o desempenho cognitivo e a sintomatologia clínica em um grupo maior da amostra PEP, que se superpôs substancialmente à amostra PEP investigada em nossos estudos anteriores. Como o objetivo era investigar a relação entre o polimorfismo Val66Met do gene do BDNF e as características clínicas/cognitivas de psicose, foi de suma importância avaliar os pacientes que haviam apresentado um recente episódio da doença, de modo a minimizar a influência equivocada do uso contínuo de medicamentos e dos efeitos da cronicidade da doença na manifestação dos sintomas.

## Métodos

O grupo psicótico (idade 18-64) foi selecionado a partir de uma amostra de 200 pacientes com PEP identificados para um estudo epidemiológico sobre a incidência de transtornos psicóticos, em uma área circunscrita de São Paulo, no Brasil.<sup>22</sup> Os indivíduos foram avaliados por meio da *Structured Interview for DSM-IV*,<sup>23</sup> da *Positive and Negative Syndrome*

*Scale* (PANSS),<sup>24</sup> do *Alcohol Use Disorders Identification Test*,<sup>25</sup> do *South Westminster Questionnaire*<sup>26</sup> e do questionário de lateralidade de Annett.<sup>27</sup>

Para se obter uma amostra controle de base populacional com ausência de psicose, os vizinhos foram contatados e passaram por uma triagem para excluir a presença de sintomas psicóticos, por meio do *Psychosis Screening Questionnaire*.<sup>28</sup> Os outros critérios de exclusão mencionados acima também se aplicam ao grupo controle. Detalhes adicionais sobre a seleção e o recrutamento dos sujeitos dos grupos PEP e controle foram descritos anteriormente.<sup>19,22</sup>

Aplicou-se uma curta bateria neuropsicológica aos pacientes com PEP e controle,<sup>19</sup> incluindo os testes de repetição de dígitos nas ordens direta e inversa, da *Wechsler Memory Scale - Third Edition*<sup>29</sup>, e o *Controlled Oral Word Association Test*<sup>30</sup> para medir a fluência verbal. O polimorfismo G196A/Val66Met (rs 6265) no gene do BDNF foi genotipificado de acordo com os métodos de Egan *et al.*<sup>3</sup>

As comparações entre grupos foram conduzidas com o auxílio do teste do qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas e das ANOVAs univariadas para variáveis contínuas usando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

O estudo foi aprovado por comitês éticos locais e todos os participantes assinaram o consentimento livre e esclarecido.

## Resultados

Da amostra original de 200 pacientes com PEP e 400 pacientes controle registrados no estudo epidemiológico (Menezes *et al.*<sup>27</sup>), o número total de indivíduos submetidos à genotipificação do gene BDNF foi de 130 pacientes com PEP (77 com psicose esquizofreniforme e 53 com psicose afetiva) e 191 controles. O restante dos indivíduos foi excluído ou porque foi recrutado para o projeto geral antes de iniciarmos a etapa de investigação da genética molecular ou porque se recusou a participar do estudo. O grupo com PEP recrutado para o presente estudo foi representativo da amostra PEP geral, já que não houve diferenças estatísticas quanto à distribuição de gênero ( $p = 0,17$ ), lateralidade ( $p = 0,41$ ), escolaridade ( $p = 0,10$ ), uso de álcool ( $p = 0,37$ ) e/ou uso de drogas ( $p = 0,51$ ) entre os pacientes PEP que se submeteram à genotipificação do BDNF e aqueles que não se submeteram, exceto por uma diferença marginal relacionada à idade ( $p = 0,02$ , com idade média dos casos genotipificados e não genotipificados igual a 30,98 e 34,76, respectivamente). Para os objetivos das análises a seguir, indivíduos homozigotos Met/Met e heterozigotos Val/Met foram agrupados juntos como portadores de Met.

A Tabela 1 mostra as características demográficas, clínicas e genotípicas dos sujeitos nos grupos PEP e controle saudável, divididas pelo perfil do polimorfismo Val66Met do gene do BDNF. As distribuições genotípicas não divergiram do equilíbrio de Hardy-Weinberg em ambos os grupos. Não houve diferença significativa quanto à frequência dos alelos entre os pacientes PEP e os do grupo controle ou entre os diferentes subtipos de psicose (psicose esquizofreniforme *versus* psicose afetiva) (Tabela 1). Não houve interação entre os genótipos e idade, lateralidade, uso de álcool, uso de droga, escolaridade, idade média do paciente no início da doença, uso de benzodiazepínicos ou de antipsicóticos para o grupo inteiro ou quando o grupo controle saudável e os pacientes eram examinados separadamente, exceto por uma

**Tabela 1** Características demográficas em relação ao diagnóstico, genótipo do BDNF e a interação entre eles

Média (DP)									
Efeito principal do diagnóstico			Diagnóstico X Interação genotípica						
			Controles			Pacientes			
	Controles N = 191	Pacientes com PEP N = 130	valor de p	VAL/VAL N = 142	VAL/MET N = 44 ou MET/MET N = 5	valor de p	VAL/VAL N = 88	VAL/MET N = 37 ou MET/MET N = 5	valor de p
<b>Genótipo VAL66MET do BDNF</b>									
VAL/VAL (%)	74,3	67,7	0,19	NA	NA		NA	NA	
VAL/MET OU MET/MET (%)	25,7	32,3							
Idade; anos	33,51 (11,58)	31,12 (10,88)	0,06	33,05 (12,13)	34,86 (9,72)	0,34	30,81 (10,47)	31,79 (11,78)	0,63
<b>Gênero</b>									
Feminino (%)	58,6	52,3	0,26	53,5	73,5	0,02	51,1	54,8	0,70
Masculino (%)	41,4	47,7		46,5	26,5		48,9	45,2	
<b>Lateralidade</b>									
Direita (%)	92,7	94,6	0,47	91,5	95,9	0,53	96,6	90,5	0,15
Esquerda (%)	6,3	5,4		7	4,1		3,4	9,5	
<b>Escolaridade<sup>a</sup></b>									
Menos de 8 anos (%)	35,6	50	0,01	39,4	24,5	0,06	51,1	47,6	0,71
9 anos ou mais (%)	64,4	50		60,6	75,5		48,9	52,4	
<b>Uso de álcool/ Dependência</b>									
Sim (%)	9,9	20	0,01	9,9	89,8	0,94	20,5	19	0,85
Não (%)	90,1	80		90,1	10,2		79,5	81	
<b>Uso de drogas/ Dependência</b>									
Sim (%)	2,1	16,2	< 0,001	2,8	0	0,23	12,5	23,8	0,10
Não (%)	97,9	83,8		97,2	100		87,5	76,2	
Idade média quando no início da doença; anos	NA	29,38 (11,28)	NA	NA	NA	NA	28,99 (11,07)	30,21 (11,79)	0,56
<b>Uso de benzodiazepínicos</b>									
Sim (%)	NA	13,7	NA	NA	NA	NA	12	17,1	0,44
Não (%)		86,3					88	82,9	
<b>Uso de antipsicóticos</b>									
Típico (%)	NA	60,5	NA	NA	NA	NA	65,1	51,2	0,46
Atípico (%)		16,9					15,7	19,5	
Ambos (%)		16,1					14,5	19,5	
Nenhum (%)		6,5					4,8	9,8	

Diferenças de grupo em variáveis categóricas foram avaliadas com testes  $\chi^2$ , enquanto as diferenças em variáveis contínuas foram investigadas usando o ANOVA. <sup>a</sup>Número de anos de educação formal; DP: desvio padrão; PEP: primeiro episódio psicótico; NA: não aplicável; VAL: valina; MET: metionina.

presença maior de portadores Met entre mulheres saudáveis (Tabela 1). Análises separadas estratificadas por gênero não demonstraram influência significativa desse parâmetro sobre as avaliações cognitiva e clínica em qualquer um dos grupos (os dados não são mostrados). Não foram encontradas diferenças significativas quanto à escolaridade e à prevalência de uso de álcool e drogas entre sujeitos PEP e controle, mas não houve diferenças significativas quanto a sexo, idade e lateralidade (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra a relação entre o genótipo Val66Met do BDNF e as variáveis cognitivas em pacientes PEP e no grupo controle. Não foi encontrada alteração na relação

genótipo x diagnóstico no desempenho cognitivo. Quando foram feitas comparações usando categorias separadas para as psicoses esquizofreniforme e afetiva, novamente não houve diferenças significativas para os três testes cognitivos entre os subgrupos divididos de acordo com o genótipo Val66Met (Tabela 2).

A Tabela 3 resume o padrão da relação entre as avaliações psicopatológicas em pacientes PEP e o genótipo Val66met do BDNF. Os pacientes com PEP que apresentavam o alelo Met mostraram sintomatologia negativa reduzida. As análises de subgrupo conduzidas que usavam as categorias separadas para as psicoses esquizofreniformes e afetivas indicaram que

**Tabela 2A** Comparação das pontuações dos testes cognitivos de pacientes com primeiro episódio psicótico e pacientes controle divididas de acordo com a genotipificação de Val66Met do gene do BDNF

Pontuação cognitiva média (DP)									
Efeito principal do diagnóstico			Diagnóstico X Interação genotípica						
			Controles				Pacientes		
	Controles N = 191	Pacientes com PEP N = 130	valor de p	VAL/VAL N = 142	VAL/MET N = 44 ou MET/MET N = 5	valor de p	VAL/VAL N = 88	VAL/MET N = 37 ou MET/MET N = 5	valor de p
Fluência verbal	25,76(10,65)	23,19(10,61)	0,03	24,92(10,58)	28,20 (10,59)	0,06	22,51(10,79)	24,62(10,20)	0,29
Repetição de dígito na ordem direta	5,32 (2,43)	4,49 (2,00)	0,001	5,18(2,26)	5,73(2,87)	0,17	4,41 (1,97)	4,67 (2,07)	0,49
Repetição de dígito na ordem inversa	4,89(2,04)	3,95(2,01)	0,001	4,77(2,01)	5,22(2,11)	0,18	4,02(2)	3,81(2,05)	0,57

**Tabela 2B** Comparação das pontuações dos testes cognitivos de subcategorias diagnósticas do primeiro episódio psicótico e controles divididas de acordo com a genotipificação de Val66Met do gene do BDNF

Pontuação cognitiva média (DP)									
Efeito principal do subdiagnóstico			Subdiagnóstico de PEP X Interação genotípica						
			Psicose não afetiva				Psicose afetiva		
	Psicose não afetiva N = 77	Psicose afetiva N = 53	valor de p	VAL/VAL N = 55	VAL/MET N = 20 ou MET/MET N = 2	valor de p	VAL/VAL N = 33	VAL/MET N = 18 MET/MET N = 2	valor de p
Repetição de dígito na ordem direta	4,56(2,16)	4,40(1,75)	0,65	4,60(2,18)	4,45(2,15)	0,79	4,09(1,52)	4,90(2,00)	0,10
Repetição de dígito na ordem inversa	3,94(2,91)	3,98(1,73)	0,90	4,15(2,11)	3,41(2,34)	0,18	3,82(1,81)	4,25(1,61)	0,39
Fluência verbal	22,64(9,77)	24,00(11,78)	0,47	22,42(9,26)	23,18(11,13)	0,76	22,67(13,10)	26,20(9,09)	0,29

Diferenças de grupo foram investigadas usando o ANOVA, DP: desvio padrão; PEP: primeiro episódio psicótico; NA: não aplicável; VAL: valina; MET: metionina.

tal diferença era evidente para o subgrupo com transtorno de humor, mas não para o subgrupo com psicose esquizofreniforme (Tabela 3).

## Discussão

No presente estudo, não foi encontrada uma associação significativa do polimorfismo Val66Met do gene do BDNF (rs 6265) tanto com o diagnóstico geral de PEP quanto com as categorias de diagnóstico específicas das psicoses esquizofreniforme e afetiva. Esses resultados são consistentes com as descobertas de estudos anteriores que usaram métodos similares e incluíram amostras de tamanho semelhante ou maior do que a nossa.<sup>14,31</sup>

Além disso, embora estudos anteriores tenham sugerido que a genética influencia o desempenho cognitivo em PEP,<sup>32,33</sup> não encontramos interação entre o genótipo do BDNF e o desempenho cognitivo geral em PEP. Esses resultados contrastam com nossas descobertas anteriores acerca do prejuízo cognitivo e das anomalias cerebrais estruturais

interrelacionadas em uma amostra PEP que se sobrepôs substancialmente ao grupo PEP aqui estudado.<sup>18,21</sup> Tomados em conjunto, os resultados dos estudos de nossos colegas argumentam contra uma visão de que as anormalidades estruturais do cérebro e os déficits cognitivos associados seriam substancialmente influenciados pelo polimorfismo do gene do BDNF.

É importante ressaltar que, como é necessário planejar uma bateria neuropsicológica que seja facilmente aplicável no contexto de um amplo estudo epidemiológico, foi testado apenas um número limitado de funções cognitivas no presente estudo. Talvez a inclusão de outros testes cognitivos revelasse uma influência significativa do genótipo do BDNF sobre a cognição em PEP. Consistentes com essa possibilidade, investigações anteriores com pacientes esquizofrênicos sugeriram que o polimorfismo do BDNF pode exercer uma influência significativa especificamente sobre os desempenhos visual, espacial<sup>13</sup> e atento,<sup>34</sup> mas não em outras habilidades cognitivas. Ainda, independentemente do *status* do diagnóstico, tais investigações<sup>13</sup> sugeriram que o variante Met do BDNF

**Tabela 3** Comparação das pontuações da PANSS das subcategorias diagnósticas do primeiro episódio psicótico divididas de acordo com a genotipificação de Val66Met do gene do BDNF

Pontuação média de PANSS (DP)									
Efeito principal do subdiagnóstico	Subtipo de PEP X Interação genotípica								
	Psicose não afetiva			Psicose não afetiva					
	Psicose não afetiva N = 77	Psicose Afetiva N = 53	valor de p	VAL/MET N = 20 ou MET/MET N = 2	VAL N = 55	valor de p	VAL/MET N = 18 MET/MET N = 2	VAL N = 33	valor de p
Pontuação total de sintomas	46,13 (13,59)	42,66 (10,52)	0,12	46,87 (13,78)	44,27 (13,26)	0,45	44,97 (11,8)	38,85 (6,63)	0,04
Pontuação de sintomas positivos	10,56 (4,13)	10,21 (4,73)	0,65	10,40 (4,02)	10,95 (4,44)	0,59	10,67 (5,25)	9,45 (3,72)	0,37
Pontuação de sintomas negativos	12,65 (5,62)	10,23 (4,10)	0,01	13,16 (5,96)	11,36 (4,57)	0,20	11,33 (4,65)	8,40 (1,98)	0,01
Pontuação de sintomas gerais	22,92 (6,48)	22,23 (4,46)	0,50	23,31 (6,90)	21,95 (5,34)	0,41	22,97 (4,81)	21 (3,627)	0,12

Diferenças de grupo foram investigadas usando o ANOVA, DP: desvio padrão; PEP: primeiro episódio psicótico; NA: não aplicável; VAL: valina; MET: metionina.

tem influência significativa sobre o desempenho da memória episódica verbal relacionada com o lobo temporal medial, o que não foi avaliado no presente estudo. Por fim, deve-se considerar que outros genes podem exercer uma influência maior sobre os índices cognitivos avaliados em nossa amostra PEP do que o gene do BDNF avaliado neste estudo.

Em contraste com os achados não significativos mencionados, nossas análises revelaram uma associação significativa entre a diminuição da gravidade dos sintomas negativos e a presença do alelo Met em sujeitos PEP. Estudos anteriores apresentaram uma relação similar especificamente para sujeitos com esquizofrenia.<sup>17</sup> Quando conduzimos análises separadas para subgrupos diagnósticos no presente estudo, a gravidade dos sintomas negativos foi reduzida nos portadores de Met com esquizofrenia, mas tal descoberta não foi estatisticamente significativa. Por outro lado, a relação entre a variante Met66 e a pontuação relativa ao sintoma negativo na amostra dos sujeitos com psicose afetiva atingiu significância estatística. Sintomas negativos em psicoses afetivas podem não se manter constantes ao longo do tempo e não persistir depois da fase aguda de tais transtornos.<sup>35,36</sup> No entanto, os sintomas negativos não ocorrem na fase aguda das psicoses afetivas e os resultados encontrados aqui sugerem que a expressão do BDNF pode ter um papel importante sobre o aparecimento e a severidade desses sintomas em tais pacientes. Sabe-se que a presença da variante Met66 diminui a expressão do BDNF<sup>3</sup> e isso poderia levar ao decréscimo da severidade do sintoma negativo ao reduzir a expressão de D3R.<sup>37,38</sup> Observou-se que esse subtipo de receptor de dopamina é reduzido em pacientes que apresentam episódios psicóticos, mas é inversamente elevado na presença de sintomas negativos.<sup>39</sup> A presença de um alelo Met pode modificar a plasticidade sináptica dos trajetos implicados no aparecimento de sintomas negativos em PEP afetivo.

Outro achado importante do presente estudo é a prevalência maior de portadores de Met entre mulheres saudáveis. Já foram relatadas anteriormente diferenças de gênero quanto à distribuição genotípica.<sup>40</sup> No entanto, em nosso

estudo, análises separadas e estratificadas por gênero não revelaram influência desse parâmetro sobre classificações cognitivas e clínicas em cada um dos grupos.

Uma série de limitações deve ser levada em consideração ao se interpretar os resultados. Em primeiro lugar, o tamanho de nossa amostra é relativamente modesto, o que aumenta o risco dos erros do tipo I e II. Em segundo lugar, embora as análises estatísticas tenham mostrado que o alelo Met estava independentemente relacionado a uma diminuição da severidade dos sintomas negativos, a maioria dos pacientes recebeu antipsicóticos, que podem levar a efeitos colaterais motores que imitam os sintomas negativos. Em terceiro lugar, avaliamos a psicopatologia e o desempenho cognitivo em um único momento ao longo do tempo. Dessa forma, o efeito do genótipo do BDNF em sintomas clínicos pode ser transitório. Em quarto lugar, não foi possível coletar dados em níveis séricos de BDNF,<sup>11,34</sup> privando-nos de investigar correlações entre os níveis plasmáticos de BDNF e o sintoma cognitivo. Tal fato contribuiria com informações relevantes quanto à interação entre a secreção dependente da atividade de BDNF, o genótipo e os recursos clínicos de psicose.

Finalmente, nossos achados sugerem que, em PEP, o polimorfismo Val66Met do gene do BDNF não tem grande influência sobre o funcionamento cognitivo, mas pode modular a severidade dos sintomas negativos. Novos estudos longitudinais de PEP envolvendo baterias cognitivas mais abrangentes e avaliações seriadas de sintomas clínicos em amostras mais amplas são necessários, bem como estudos que usam sondagens para avaliar a interação entre a expressão de BDNF e os sistemas neurotransmissores regulados por BDNF que são relevantes para o aparecimento dos sintomas de psicose, tais como o sistema dopaminérgico.

## Agradecimentos

Os dados clínicos e epidemiológicos foram coletados com apoio financeiro da *Wellcome Trust*, UK. Agradecemos à Dra. Karine Vasconcelos pela sua inestimável ajuda na coleta e organização das amostras sanguíneas.



## Declarações

**Eduardo Martinho Jr**

Local de trabalho: Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Leandro Michelin**

Local de trabalho: Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Adriana M Ayres**

Local de trabalho: Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Marcia Scazufca**

Local de trabalho: Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Paulo R Menezes**

Local de trabalho: Departamento de Medicina Preventiva, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Outro: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Maristela S Schaufelberger**

Local de trabalho: Departamento de Neurociências e Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Outro: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Robin M Murray**

Local de trabalho: Instituto de Psiquiatria, King's College, Londres, Reino Unido.

**Teresa M. Rushe**

Local de trabalho: Departamento de Psicologia, University of Ulster, Londonderry, Reino Unido.

**Homero Vallada**

Local de trabalho: Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Outro: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Geraldo Busatto Filho**

Local de trabalho: Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Outro: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

\* Modesta

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

## Referências

- Chen ZY, Bath K, McEwen B, Hempstead B, Lee F. Impact of genetic variant BDNF (Val66Met) on brain structure and function. *Novartis Found Symp.* 2008;289:180-95.
- Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-derived neurotrophic factor Val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci.* 2003;23:6690-4.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF Val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003;112:257-69.
- Mandelman SD, Grigorenko EL. BDNF Val66Met and cognition: all, none, or some? A meta-analysis of the genetic association. *Genes Brain Behav.* 2012;11:127-36.
- Pillai A, Kale A, Joshi S, Naphade N, Raju MS, Nasrallah H, Mahadik SP. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:535-9.
- Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2003;8:592-610.
- Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Neuroscience Letters.* 2009;466:139-43.
- De Oliveira, GS, Ceresér KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L, Aguiar B, Pfaffenseller B, Kapczinski F. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2009;43:1171-4.
- Angelucci F, Brenè S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry.* 2005;10:345-52.
- Buckley PF, Pillai A, Howell KR. Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2011;24:122-7.
- Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2011;16:960-72.
- Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Skibioska M, Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2003;5:468-72.
- Ho BC, Milev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:731-40.
- Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-Keating B, Yoneda H, Tsuang MT. Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatr Genet.* 2007;17:165-70.
- Rosa A, Cuesta MJ, Fatjó-Vilas M, Peralta V, Zarzuela A, Fañanás L. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B:135-8.
- Müller DJ, de Luca V, Sicard T, King N, Strauss J, Kennedy JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling bipolar disorder: family-based association study. *Br J Psychiatry.* 2006;189:317-23.
- Chang HA, Lu RB, Shy MJ, Chang CC, Lee MS, Huang SY. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism: association with psychopathological symptoms of schizophrenia? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21:30-7.
- Schaufelberger MS, Duran FL, Lappin JM, Scazufca M, Amaro E Jr, Leite CC, de Castro CC, Murray RM, McGuire PK, Menezes PR, Busatto GF. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry.* 2007;191(suppl 51):s117-s122.
- Ayres AM, Busatto GF, Menezes PR, Schaufelberger MS, Coutinho L, Murray RM, McGuire PK, Rushe T, Scazufca M. Cognitive deficits in first-episode psychosis: a population-based study in São Paulo, Brazil. *Schizophr Res.* 2007;90:338-43.
- De Mello Ayres A, Scazufca M, Menezes PR, Nakano EY, Regina AC, Schaufelberger MS, Murray RM, McGuire PK, Rushe T, Busatto GF. Cognitive functioning in subjects with recent-onset psychosis from a low-middle-income environment: multiple-domain deficits and longitudinal evaluation. *Psychiatry Res.* 2010;179:157-64.
- Minatogawa-Chang TM, Schaufelberger MS, Ayres AM, Duran FL, Gutt EK, Murray RM, Rushe TM, McGuire PK, Menezes PR, Scazufca M, Busatto GF. Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: a population-based study of first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2009;113:200-9.
- Menezes PR, Scazufca M, Busatto G, Coutinho LM, McGuire PK, Murray RM. Incidence of first-contact psychosis in São Paulo, Brazil. *Brit J Psychiatry.* 2007;191(suppl 51):s102-s106.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. American Psychiatry Association, Washington, 1994.



24. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261-76.
25. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction.* 1993;88:791-804.
26. Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, Marshall J, Prosser D, Bebbington P, Kuipers E. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in south London. *Br J Psychiatry.* 1996;168:612-9.
27. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol.* 1970;61:303-21.
28. Bebbington P, Nayani T. The psychosis screening questionnaire. *Int J Methods Psychiatr Res.* 1992;5:11-20.
29. Wechsler D. Wechsler Memory Scale, third ed. The Psychological Corporation, San Antonio, TX. (WMS-III), 1995.
30. Benton A, Hamsher K. Multilingual Aphasia Examination. A.J.A., Associates, Iowa City, IA, 1978.
31. Squassina A, Piccardi P, Del Zompo M, Rossi A, Vita A, Pini S, Mucci A, Galderisi S. NRG1 and BDNF genes in schizophrenia: an association study in an Italian case-control sample. *Psychiatry Res.* 2010;176:82-4.
32. Bombin I, Arango C, Mayoral M, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Gonzalez-Gomez C, Moreno D, Parellada M, Baeza I, Graell M, Otero S, Saiz PA, Patiño-Garcia A. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first episode psychosis adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B:873-9.
33. Zinkstok JR, de Wilde O, van Amelsvoort TA, Tanck MW, Baas F, Linszen DH. Association between the DTNBP1 gene and intelligence: a case-control study in young patients with schizophrenia and related disorders and unaffected siblings. *Behav Brain Funct.* 2007;3:19.
34. Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, Haile CN, Luo X, Xu K, Zhang HP, Zuo L, Zhang Z, Zhang X, Kosten TA, Kosten TR. Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Hum Genet.* 2012; 131(7):1187-95.
35. Husted JA, Beiser M, Iacono WG. Negative symptoms in the course of first episode affective psychosis. *Psiquiatria Res.* 1995;56:145-54.
36. Fennig S, Bromet EJ, Galambos N, Putnam K. Diagnosis and six-month stability of negative symptoms in psychotic disorders. *Eur Arch Psiquiatria Clin Neurosci.* 1996;246:63-70.
37. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioral sensitization. *Nature.* 2007;411:86-9.
38. Guillin O, Griffon N, Bezard E, Leriche L, Diaz J, Gross C, Sokoloff P. Brain derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: therapeutic implications in Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol.* 2003;480:89-95.
39. Vogel M, Busse S, Freyberger HJ, Grabe HJ. Dopamine D3 receptor and schizophrenia: a widened scope for the immune hypothesis. *Med Hypotheses.* 2006;67:354-8.
40. Fukumoto N, Fujii T, Combarros O, Kamboh MI, Tsai SJ, Matsushita S, Nacmias B, Comings DE, Arboleda H, Ingelsson M, Hyman BT, Akatsu H, Grupe A, Nishimura AL, Zatz M, Mattila KM, Rinne J, Goto Y, Asada T, Nakamura S, Kunugi H. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B:235-42.